



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102016016452-4 A2

(22) Data do Depósito: 15/07/2016

(43) Data da Publicação: 06/02/2018



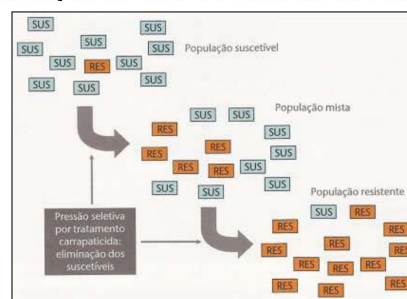
(54) Título: MÉTODO DE CONTROLE DE CARRAPATOS COM INIBIDORES DE TRANSPORTADORES ABC

(51) Int. Cl.: A61K 31/7048; A61P 33/00; A01N 43/90; A01P 7/02

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

(72) Inventor(es): ITABAJARA DA SILVA VAZ JUNIOR; PAULA CRISTIANE POHL

(57) Resumo: MÉTODO DE CONTROLE DE CARRAPATOS COM INIBIDORES DE TRANSPORTADORES ABC. A presente invenção refere-se a um método para o controle de carrapatos, de forma a substituir ou complementar o uso de acaricidas comerciais pelo uso de inibidores de transportadores ABC, mais especificamente pelo uso como ciclosporina, MK571, zosuquidar, Ko143, elacridar, reversan, dexverapamil, tariquidar e de outros compostos deles derivados ainda uma combinação de dois ou mais destes compostos.



**MÉTODO DE CONTROLE DE CARRAPATOS COM INIBIDORES DE
TRANSPORTADORES ABC**

[001] A presente invenção refere-se ao uso de inibidores de transportadores ABC para o controle de carrapatos.

Fundamentos da Invenção

[002] No último século, a indústria de antiparasitários desenvolveu novas e efetivas drogas para o tratamento e o controle de um grande número de doenças economicamente importantes, o que resultou na diminuição das perdas na produtividade pecuária.

[003] O fácil acesso e a aplicação das drogas, combinada com o imenso progresso nos conhecimentos epidemiológicos de parasitas, levou a um período de relativo sucesso no controle de endoparasitas e ectoparasitas. No entanto, a falsa suposição de que o controle de parasitas é facilmente atingido pela aplicação, exclusivamente, de compostos químicos, levou a seleção da resistência nestes parasitas, dificultando seu controle. Atualmente, a resistência às drogas é considerada o maior obstáculo no controle eficiente de parasitas.

[004] Sob o ponto de vista da pecuária bovina, o carrapato bovino é considerado um dos parasitas de maior impacto econômico. E como agravante, este parasita apresenta resistência à maioria dos produtos químicos utilizados no seu controle. Em países como o Brasil, onde a pecuária contribui expressivamente para a economia nacional, a melhoria dos meios de controle do carrapato constitui um objetivo nacional eminente.

[005] A investigação dos mecanismos envolvidos no

desenvolvimento da resistência às drogas pode ajudar neste sentido, uma vez que permite a criação de técnicas mais sensíveis de diagnóstico da resistência e a caracterização de alvos para o desenvolvimento de novas drogas.

[006] Atualmente, a resistência do *Rhipicephalus microplus*, o carrapato do boi, aos acaricidas existe mundialmente, principalmente, nos lugares onde é realizado seu controle químico. Das sete classes disponíveis no mercado, somente o fluazuron e o espinosade não possuem relatos de resistência em *R. microplus*.

[007] Os organofosforados são o grupo mais antigo de acaricidas ainda comercializados para bovinos. Foram introduzidos no mercado em torno de 1955, para substituir os organoclorados. No Brasil, a resistência aos organofosforados apareceu, primeiramente, em 1963, no Rio Grande do Sul. Nos anos 80, foram introduzidos os piretróides, que, por possuírem o mesmo modo de ação do DDT, logo enfrentaram problemas com o surgimento de resistência cruzada.

[008] A resistência a piretróides foi relatada no final de 1980, no Rio de Janeiro e no Rio Grande do Sul. As amidinas foram introduzidas nos anos 70, mas, utilizadas com maior intensidade, a partir dos anos 80, quando a resistência aos piretróides já estava difundida. No Brasil, o amitraz (amidina mais empregada) é um dos acaricidas mais utilizados no controle do carrapato bovino. O primeiro relato de resistência a este composto ocorreu em 1999.

[009] Nos dias de hoje, populações de carrapatos resistentes a organofosforados e piretróides estão disseminadas por todo o globo. A resistência ao amitraz

também foi detectada em muitos países, como a Austrália, Colômbia e México. No Brasil, a resistência aos organofosforados, piretróides e amitraz tem ocorrência generalizada nos estados do Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e São Paulo.

[0010] As lactonas macrocíclicas, que têm como principal representante a ivermectina, surgiram no início da década de 80 e produziram grande revolução no mercado mundial dos antiparasitários por possuírem amplo espectro de ação, sendo eficazes para o controle de endoparasitas e ectoparasitas.

[0011] A molécula ivermectina foi identificada em *Streptomyces avermitilis* pela Merck Sharp Dohme. Ela é utilizada para tratamento de parasitas, tanto em humanos como em animais. É considerada uma droga de amplo espectro, por atuar contra carrapatos, moscas, piolhos e parasitas intestinais. No final da década de 90, como a expiração da patente da ivermectina, a molécula passou a ser produzida por várias empresas. Em paralelo, foram desenvolvidas moléculas com estrutura similar e derivada da ivermectina. Atualmente são comercializados vários medicamentos contendo ivermectina ou alguma lactonas macrocíclicas com estrutura similar. Em todos os casos os produtos comerciais apresentam ivermectina ou derivados de modo isolado, ou em combinação com outros acaricidas, mas sem a adição de moléculas de aumentem o efeito dos acaricidas, ou dificultem a metabolização e/ou excreção do acaracida.

[0012] A resistência às lactonas macrocíclicas foi primeiramente descrita no Brasil, nos estados do Rio Grande do Sul e São Paulo. E mais recentemente, foram descritos

casos no México e no Uruguai. O fibronil começou a ser usado no controle do carrapato nos anos 90 e recentemente a resistência a este composto também já foi registrada no Brasil e no Uruguai.

[0013] Os transportadores ABC (ATP-binding cassette) são reconhecidos em um grande número de parasitas, pela sua participação na destoxificação de drogas. Eles são proteínas transmembrana, que utilizam a energia derivada da hidrólise do ATP, para remover das células compostos tóxicos, endógenos ou exógenos. Desta forma, protegem e são responsáveis pela resistência a drogas em muitos organismos.

[0014] Inibidores de transportadores ABC são usados como medicamento para tratamento de câncer doenças imunes na saúde humana, mas seu uso como acaricida não foi descrito.

[0015] A presente invenção revela a importância dos transportadores ABC na fisiologia dos artrópodes e o uso de seus inibidores, tal como a ciclosporina, MK571, zosuquidar, Kol43, elacridar, reversan, dexverapamil, tariquidar ou outros inibidores, para o controle de populações artrópodes.

[0016] Atualmente os inibidores de transportadores ABC são utilizados para uso humano em doenças, como câncer e doenças imunológicas. A ivermectina, abamectina, moxidectina e clorpirifós por sua vez, são amplamente utilizados como antiparasitária, inclusive para uso humano.

[0017] O documento BR200410503 e BR200004104 focam o uso de ivermectina para doenças de pele.

[0018] O documento BR200104761 é referente a associação

de ivermectina e abamectina (uma outra lactona macrocíclica) para controle de parasitas. O documento BR9802431 é para associação de ivermectina com outros produtos. O documento BR200603254 é associação da ivermectina com inibidores de crescimento, para controle de parasitas. O documento BR200419273 é para associação com antibióticos.

[0019] O documento BR200004106 é referente ao uso de ivermectina para um parasita diferente do usualmente usado, a larva migrans cutânea, o documento BR200004105, para miíase caviária

[001] O documento WO9715269 O princípio básico para o uso dos inibidores de ABC em tratamentos é dificultar a eliminação dos princípios ativos das drogas. Esta estratégia tem sido utilizada para aumentar a atividade de drogas anticâncer. No entanto, em nenhum momento é descrito o uso simultâneo de duas ou mais destas moléculas para controle de parasitas, incluindo o carrapato.

[002] Esta invenção revela o uso de acaricidas simultaneamente com inibidores de transportadores ABC, como ciclosporina, MK571, zosuquidar, Kol43, elacridar, reversan, dexverapamil, tariquidar e de outros compostos deles derivados, ou cuja ação como inibidores de transportadores ABC já esteja descrita, como uma forma seletiva de controlar carrapatos e outros parasitas.

Breve Descrição da Invenção

[003] A presente invenção refere-se a uma forma para a prevenção da infestação e de doenças transmitidas pelos carrapatos. Além disso, o método de controle seletivo de populações de carrapatos a partir do uso dos compostos aqui

revelados também pode ter a finalidade de tratamento de infestações por outros parasitas, tais como pulgas e parasitas intestinais.

[004] A presente invenção trata-se de um método de controle de carrapato usando inibidores de transportadores ABC, como a ciclosporina, MK571, zosuquidar, Ko143, elacridar, reversan, dexverapamil, tariquidar ou de outros compostos deles derivados, em conjunto com um acaricida, como a ivermectina, abamectina, moxidectina ou clorpirifós ou de outros compostos deles derivados. Em modalidades não restritivas da invenção, o uso dos referidos inibidores pode ser: na fabricação de uma composição acaricida de uso tópico, injetável ou oral, diretamente sobre os hospedeiros.

Descrição Detalhada da Invenção

[005] Resistência pode ser funcionalmente definida como a habilidade que um organismo possui de sobreviver a doses de uma droga que é letal para um organismo suscetível. Ela é consequência do uso da droga, já que promove a seleção artificial de uma população, alterando a frequência de alelos na mesma. Ou seja, antes da administração de um acaricida novo, os alelos que conferem a resistência são raros, eles ocorrem em cerca de um a cada um milhão ou mais de indivíduos. Portanto, a grande maioria dos indivíduos de uma população de carrapatos é suscetível. Quando o acaricida é usado, os indivíduos resistentes apresentam uma vantagem seletiva: sobrevivem ao tratamento, reproduzem e dão origem a uma população de carrapatos, também resistente.

[006] À medida que novas aplicações do produto são

efetuadas, a parcela suscetível da população diminui e ocorre a predominância de indivíduos resistentes (Figura 1). Consequentemente, esse aumento do número de resistentes é refletido na diminuição da eficácia do produto e cada tratamento sucessivo é um método de seleção.

[007] A resistência é uma adaptação evolutiva, o que implica na existência de mecanismos comportamentais e fisiológicos que permitem a sobrevivência dos indivíduos resistentes. São descritos quatro mecanismos de resistência: resistência comportamental, redução da penetração da droga, insensibilidade do sítio alvo e aumento da destoxificação da droga.

[008] A resistência comportamental ocorre quando o organismo é capaz de evitar a droga. Um comportamento mais frequente em insetos fitófagos. A resistência pela redução na penetração da droga é proveniente de mudanças no organismo que reduzem a penetração da droga pela cutícula, sistema respiratório e/ou intestino. Não se conhece a importância desses dois primeiros tipos de resistência no *R. microplus*, porém, os dois últimos mecanismos são considerados os mais relevantes.

[009] Na **tabela 1** estão resumidos os mecanismos de resistência, até agora descritos, em *R. microplus*.

[0010] **Tabela 1-** Mecanismos de resistência descritos para *R. microplus*. (NI) não identificado.

| Acaricida | Mecanismo de resistência | | |
|-----------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|
| | Alterações do sítio alvo | Aumento de destoxificação | |
| | | Resistência metabólica | Aumento de transporte |

| | | | |
|------------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| Organofosforados | Acetilcolinesterase | Esterases / P450 | Transportador ABC |
| Piretróides | Canal de sódio | Esterases / P450 | NI |
| Amitraz | NI | GST | Transportador ABC |
| Lactonas Macrocíclicas | NI | NI | Transportador ABC |

[0011] Uma vez dentro do parasita, a droga interage com sua molécula alvo e altera sua função. A maioria dos acaricidas, atualmente disponíveis, atua sobre o sistema nervoso em sítios de sinapse ou axônios, como por exemplo, na acetilcolinesterase, nos canais de sódio controlados por voltagem, nos canais de cloro controlados por glutamato ou ácido gama-aminobutírico (GABA), nos receptores de acetilcolina e nos receptores de octopamina. Ao atingir seu alvo, a droga causa, de maneira geral, um estímulo exacerbado ou interrupção do impulso nervoso e, conseqüentemente, a morte do organismo. Quando o sítio de interação da proteína alvo com a droga é alterado, a ligação da droga com o seu alvo diminui, ou é bloqueada, resultando em resistência no organismo.

[0012] No carrapato *R. microplus* e em outros artrópodes, este tipo de mecanismo é bem conhecido para a resistência aos piretróides, que têm como sítio alvo o canal de sódio controlado por voltagem. Atualmente, são descritas três mutações distintas na região promotora do gene que codifica a proteína do canal de sódio, que conferem graus de resistência diferentes, e têm ocorrências distintas entre populações de carrapato do México,

Austrália, Brasil, Argentina e África do Sul.

[0013] Diversos estudos, sobre o carrapato *R. microplus*, têm tentado correlacionar a resistência aos organofosforados à insensibilidade do seu sítio alvo, a acetilcolinesterase, um mecanismo comumente descrito em insetos. Estudos de cinética bioquímica e inibição mostram a insensibilidade a organofosforados de acetilcolinesterases provenientes de populações de carrapato resistentes. Porém, nenhuma mutação específica foi, até então, identificada. Contudo, é observado um aumento de atividade e da expressão da acetilcolinesterase em populações de carrapato resistentes. Isso indica que a amplificação gênica, ou mutações na região promotora, pode ser responsável pelo aumento de expressão dessa enzima, podendo ser o mecanismo de resistência para os organofosforados no carrapato.

[0014] A destoxificação de uma droga abrange três fases: a fase I envolve reações de oxidação e hidrólise, catalisadas pelas enzimas monooxigenases citocromo P450 e esterases, respectivamente. A fase II corresponde à conjugação da droga com glutathione reduzida (GSH), catalisada por glutathione S-transferases (GSTs). Em conjunto, estas fases são responsáveis por deixar a droga mais hidrofílica e menos tóxica. Alterações nas enzimas responsáveis por estas fases levam à resistência conhecida como resistência metabólica. A fase III corresponde à excreção e/ou sequestro diretamente da droga (também chamada de fase 0), ou dos metabólitos gerados nas duas fases anteriores. Esta etapa é mediada pelo transporte ativo da droga através de transportadores ABC.

[0015] As enzimas monooxigenases citocromo P450, esterases e GSTs são coletivamente conhecidas como enzimas de destoxificação. São responsáveis pela metabolização de compostos endógenos e exógenos, fazendo parte de vários processos metabólicos.

[0016] Boa parte dos acaricidas atualmente em uso são ésteres e, conseqüentemente, são sujeitos à hidrólise por esterases. Esterases são hidrolases que promovem a quebra de compostos orgânicos através da adição de água, atuando sobre as ligações éster de compostos endógenos ou exógenos. O aumento da atividade de esterases foi relacionado à resistência a organofosforados e piretróides em várias populações de carrapato em todo o mundo. No entanto, não explica a resistência a estas drogas em outras populações de carrapato.

[0017] As monooxigenases citocromo P450 são enzimas que utilizam NADPH e O₂ para adicionar um grupo funcional hidrofílico à droga, tornando-a menos tóxica. Podem realizar a oxidação de um grande número de substratos diferentes, em geral, hidrofóbicos ou pouco solúveis em água. A resistência aos piretróides e organofosforados no carrapato *R. microplus* é atribuída à atividade de monooxigenases.

[0018] GSTs catalisam a conjugação do grupo tiol da glutathiona reduzida (GSH) a uma variedade de moléculas orgânicas, tornando-as mais solúveis em água e facilitando sua excreção. A função de GSTs na resistência a acaricidas no carrapato *R. microplus*, são menos conhecidas. Vários acaricidas (organofosforados, piretróides, amitraz, ivermectina e flumetrina) inibem a atividade de GST,

indicando a interação dela com os acaricidas

[0019] Uma etapa importante na destoxificação de uma droga é sua eliminação e/ou sequestro para o interior de vesículas da célula, seja da droga diretamente (não modificada), ou dos compostos gerados nas fases I e II. Esta etapa é pouco considerada no estudo da resistência às drogas em artrópodes, mas é intensivamente estudada em células de vertebrados. Uma grande família de proteínas transmembrana, os transportadores ABC, são implicados nesta função.

[0020] A Figura 2 resume os mecanismos de resistência que podem existir em um organismo.

[0021] Após a penetração da droga, ela pode ser excretada **(b)** e/ou sequestrada **(c)**, antes ou após sua metabolização **(d)**. Mutações no sítio alvo da droga podem reduzir ou impedir seu efeito **(e)**. A resistência por aumento de destoxificação de drogas é determinada pelas etapas **(b)**, **(c)** e/ou **(d)** e a resistência por insensibilidade do sítio alvo é determinada pela etapa **(e)**.

[0022] A partir do método da presente invenção é obtida a inibição de transportadores ABC, afetando a fisiologia dos carrapatos e podendo levar à sua morte e/ou à diminuição da viabilidade da sua postura.

[0023] A fim de comprovar o efeito obtido pelo método da presente invenção na inibição de transportadores ABC na fisiologia dos carrapatos, foram testadas as moléculas ciclosporina e MK571. A técnica foi realizada, em um dos exemplos da invenção, em *R. microplus*, o carrapato bovino. Observou-se que o uso destes inibidores transportadores ABC aumentou a sensibilidade de carrapatos para um tratamento

com ivermectina.

[0024] Também foi utilizada a técnica de Ácido Ribonucleico de Interferência (RNAi). A técnica também foi realizada, em um dos exemplos da invenção, em *R. microplus*, o carrapato bovino. Observou-se que o silenciamento gênico do gene do transportadores ABCB10 aumentou a sensibilidade de carrapatos para um tratamento com ivermectina.

[0025] Conforme visto na tabela 1, que apresenta as concentrações letais de seis princípios ativos de acaricidas isolados ou em associação como ciclosporina e MK571 em larvas *R. microplus* sensíveis (POA) ou resistente a múltiplas acaricidas, os dois inibidores aumentaram a sensibilidade dos carrapatos a ivermectinas e organofosforados.

[0026] Tabela 1- Concentração letal de seis princípios ativos de acaricidas isolados ou em associação como ciclosporina e MK571 em larvas *R. microplus* sensíveis (POA) ou resistente a múltiplas acaricidas

| isolado | Drogas administradas | CL₅₀ (IC 95%) |
|----------------|-----------------------------|---------------------------------|
| POA | IVM | 0.082 (0.076 - 0.087) |
| | IVM + CsA | 0.087 (0.079 - 0.094) |
| | IVM + MK571 | 0.088 (0.081 - 0.095) |
| Jaguar | IVM | 0.281 (0.265 - 0.299) |
| | IVM + CsA | 0.230 (0.218 - 0.242) * |
| | IVM + MK571 | 0.231 (0.216 - 0.246) * |
| POA | ABA | 0.083 (0.079 - 0.086) |
| | ABA + CsA | 0.076 (0.071 - 0.080) |
| | ABA + MK571 | 0.076 (0.071 - 0.081) |

| | | |
|---------------|---------------|--------------------------|
| Jaguar | ABA | 0.197 (0.175 - 0.229) |
| | ABA + CsA | 0.151 (0.142 - 0.160) * |
| | ABA + MK571 | 0.131 (0.124 - 0.138) * |
| POA | MOX | 0.038 (0.035 - 0.040) |
| | MOX + CsA | 0.038 (0.034 - 0.042) |
| | MOX + MK571 | 0.040 (0.038 - 0.042) |
| Jaguar | MOX | 0.150 (0.137 - 0.164) |
| | MOX + CsA | 0.118 (0.108 - 0.128) * |
| | MOX + MK571 | 0.111 (0.100 - 0.122) * |
| POA | CYP | 0.101 (0.083 - 0.125) |
| | CYP + CsA | 0.086 (0.071 - 0.105) |
| | CYP + MK571 | 0.112 (0.095 - 0.134) |
| Jaguar | CYP | 1.547 (1.470 - 1.631) |
| | CYP + CsA | 1.413 (1.355 - 1.474) |
| | CYP + MK571 | 1.690 (1.568 - 1.829) |
| POA | CHLOR | 0.0075 (0.0068 - 0.0082) |
| | CHLOR + CsA | 0.0068 (0.006 - 0.0075) |
| | CHLOR + MK571 | 0.0079 (0.007 - 0.0088) |
| Jaguar | CHLOR | 2.020 (1.916 - 2.134) |
| | CHLOR + CsA | 1.481 (1.365 - 1.611) * |
| | CHLOR + MK571 | 1.645 (1.472 - 1.851) * |
| POA | AMZ | 0.0017 (0.0012 - 0.0025) |
| | AMZ + CsA | 0.0014 (0.0010 - 0.0018) |
| | AMZ + MK571 | 0.0018 (0.0013 - 0.0025) |

| | | |
|---------------|-------------|--------------------------|
| Jaguar | AMZ | 0.0084 (0.0068 - 0.0102) |
| | AMZ + CsA | 0.0055 (0.0046 - 0.0065) |
| | AMZ + MK571 | 0.0070 (0.0058 - 0.0084) |

[0027] LC: concentração letal; CI: intervalo de confiança; CsA: Ciclosporine A; IVM: ivermectina; ABA: abamectina; MOX: moxidectina; CYP: cipermetrina; CHLOR: cloropirifós; AMZ: amitraz

[0028] Em uma outra modalidade, apresentada na tabela 2, células de carrapatos em cultivo celular foram expostas a ivermectinas, na presença ou ausência de inibidores de transportadores ABC. A Concentração letal para ivermectina para as células em cultivo aumentou na presença dos inibidores de transportadores ABC, comprovando-se também a possibilidade de uso de inibidores de transportadores ABC para alterar a sensibilidade para a ivermectina de carrapatos resistentes a acaricidas.

[0029] Tabela 2- Efeito de ciclosporina A (CsA) na reversão de resistência a ivermectina mediada por transportadores ABC.

| Linhagem celular | Tratamento | LC50 ± EP (µg/mL) | Fator de reversão |
|------------------|---------------|-------------------|-------------------|
| BME26 | IVM | 2.72 ± 0.18 | |
| | IVM + CsA 5µM | 2.63 ± 0.09 | 1.0 |
| BME26-IVM | IVM | 11.32 ± 1.12 | |
| | IVM + CsA 5µM | 6.64 ± 0.72 | 1.7 |

[0030] Estes dados demonstram que inibidores de transportadores ABC, separadamente ou em conjunto, são

potenciais acaricidas, e são uma estratégia segura e de baixo impacto sobre o meio ambiente e a saúde humana e animal. Além disso, o uso combinado destes compostos apresenta o potencial de reduzir a probabilidade de desenvolvimento de resistência por parte dos carrapatos.

[0031] De uma maneira não restritiva, o método de controle de carrapatos da presente invenção pode utilizar uma pluralidade de inibidores de transportadores ABC associados a acaricidas.

[0032] Para um entendimento mais claro da invenção, foram apresentadas demonstrações que a fisiologia do carrapato é alterada com o uso de inibidores de transportadores ABC. Estes exemplos são meramente ilustrativos e não devem ser entendidos de nenhuma maneira como limitantes do escopo ou dos princípios fundamentais da invenção, sendo aqui incluídos principalmente para substanciar os fundamentos teóricos da invenção. De fato, vários outros exemplos, além daquelas descritas nesta invenção, serão evidentes para os técnicos no assunto.

Descrição detalhada das figuras

Figura 1: representação esquemática do desenvolvimento de resistência aos acaricidas

Figura 2- Principais etapas da passagem de drogas pelo organismo (setas azuis) e mecanismos de resistência (setas vermelhas). A entrada da droga (triângulos verdes) no organismo pode ser diminuída pela redução da penetração.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas **caracterizado por** administrar uma mistura de compostos inibidores de transportadores ABC associados com um ou mais acaricidas no carrapato.

2. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o composto inibidor de transportadores ABC ser selecionado de um grupo compreendendo ciclosporina, MK571, zosuquidar, Ko143, elacridar, reversan, dexverapamil, tariquidar e de outros compostos deles derivados ou ainda uma combinação de dois ou mais destes compostos.

3. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas, de acordo com as reivindicações 1 - 2, **caracterizado por** ter administração do composto inibidor de ABC transportadores no carrapato tópica.

4. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** ser administrado inibidores de transportadores ABC na concentração de 0,1 a 5 μM .

5. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado por** ter o composto inibidor de ABC transportadores misturado com acaricidas em concentrações na faixa de 0,005 a 1 mg/mL.

6. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** ter a administração do composto inibidor de ABC transportadores feita via oral em um hospedeiro vertebrado do qual o referido carrapato se alimenta do sangue.

7. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado por** hospedeiro vertebrado que recebe uma dose oral de composto inibidor de ABC transportadores Na.

8. Método de controle de carrapatos usando inibidores de transportadores ABC associados com acaricidas, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ter o composto inibidor de ABC transportador selecionado entre derivados de ciclosporina, MK571, zosuquidar, Ko143, elacridar, reversan, dexverapamil, tariquidar.

FIGURAS

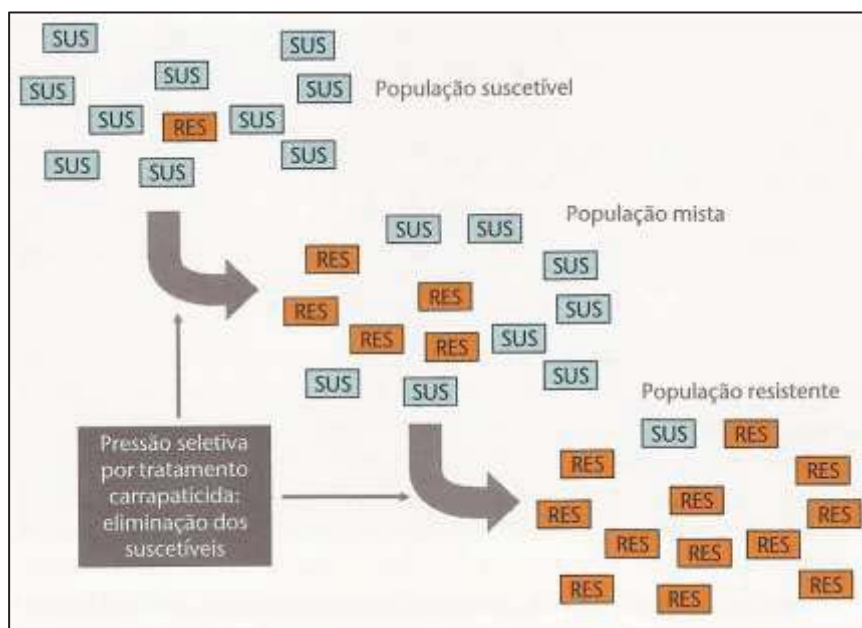


Figura 1:

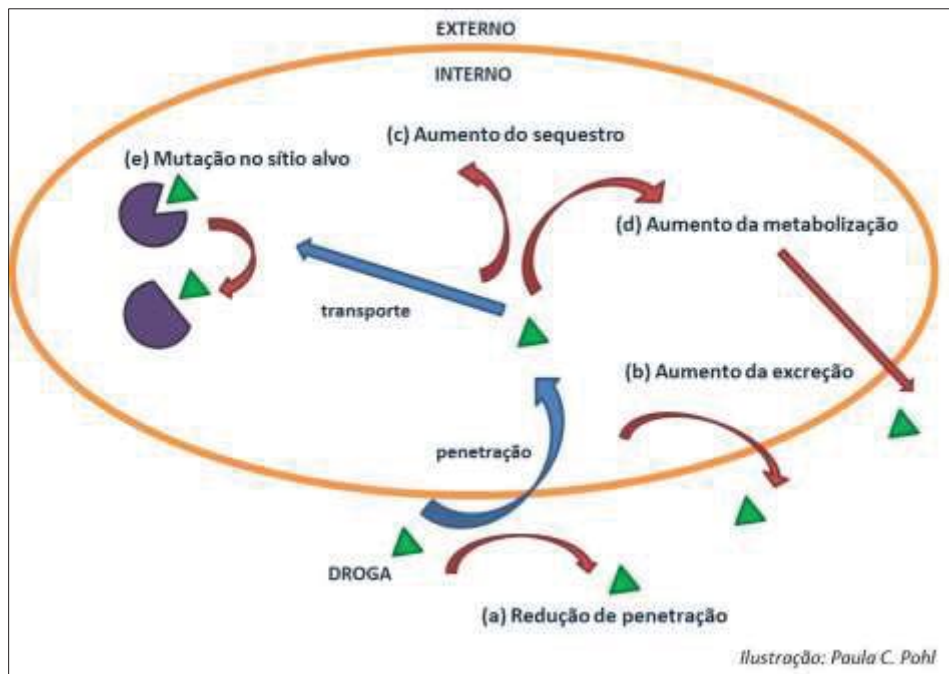


Figura 2:

RESUMO

**MÉTODO DE CONTROLE DE CARRAPATOS COM INIBIDORES DE
TRANSPORTADORES ABC**

A presente invenção refere-se a um método para o controle de carrapatos, de forma a substituir ou complementar o uso de acaricidas comerciais pelo uso de inibidores de transportadores ABC, mais especificamente pelo uso como ciclosporina, MK571, zosuquidar, Kol43, elacridar, reversan, dexverapamil, tariquidar e de outros compostos deles derivados ainda uma combinação de dois ou mais destes compostos.